

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADENURIC 80 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg febuksostata (Febuxostatum).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra tablete satur 76,50 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Bāli dzeltenas vai dzeltenas, apvalkotas, kapsulas formas tabletes, kuru vienā pusē ir iegravēts "80" un otrā pusē, ir dalījuma līnija.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskas hiperurikēmijas (paaugstināta urīnskābes līmeņa asinīs) ārstēšana, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (tai skaitā, ja pacientam ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagra).

ADENURIC ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

ADENURIC ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 μmol/l), var apsvērt 120 mg ADENURIC lietošanu vienu reizi dienā.

ADENURIC darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.

Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

#### *Pediatriskā populācija*

ADENURIC drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

ADENURIC jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### *Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi*

Pacientiem ar nozīmīgām kardiovaskulārām slimībām (piemēram, miokarda infarktu, insultu vai nestabilu stenokardiju) zāļu izstrādes laikā un vienā pēcreģistrācijas pētījumā (CARES) febuksostata lietošanas gadījumā novērots lielāks letālu kardiovaskulāru gadījumu skaits salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu.

Taču turpmākā pēcreģistrācijas pētījumā (FAST) febuksostata lietošana salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu nebija saistīta ar biežākiem gan letāliem, gan neletāliem kardiovaskulāriem gadījumiem.

Šī pacientu grupa jāārstē uzmanīgi, pacienti regulāri jākontrolē. Vairāk informācijas par febuksostata lietošanas drošumu saistībā ar kardiovaskulāro sistēmu skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

#### *Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība*

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febuksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcijas pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem. Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febuksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febuksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

#### *Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)*

Febuksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi.

Febuksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pirms febuksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras saasinājums attīstās febuksostata terapijas laikā, zāļu lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febuksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

#### *Ksantīna uzkrāšanās*

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tā kā pieredzes par febeksostata lietošanu nav, ārstējot šādus cilvēkus, zāles izmantot nav ieteicams.

#### *Merkaptopurīns/azatioprīns*

Febeksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febeksostata dēļ, var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti. Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devu ir ieteicams samazināt līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc tam jāpielāgo merkaptopurīna/azatioprīna deva, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksisko iedarbību.

#### *Orgānu transplantātu recipienti*

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febeksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Teofilīns*

Vienlaicīgas 80 mg febeksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febeksostata var lietot, nebaudoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Par 120 mg febeksostata dati nav pieejami.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febeksostatu (5,0 %), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febeksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Vairogdziedzera darbības traucējumi*

Paaugstināts TSH līmenis ( $> 5.5 \mu\text{IU/m}$ ) tika konstatēts pacientiem, kas febeksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5 %) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos. Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febeksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Laktoze*

Febeksostata tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar tādām reti sastopamām iedzimtām vielmaiņas problēmām, kā galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

#### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### *Merkaptopurīns/azatioprīns*

Ņemot vērā febeksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febeksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt mielotoksicitāti.

Vienlaikus lietojot febeksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Piedāvātās devas pielāgošanas atbilstību, pamatojoties uz žurkām veikto pirmsklīnisko datu modelēšanas un simulācijas analīzi, apstiprināja klīniskā zāļu-zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti

veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tikai 100 mg azatioprina vai samazinātu azatioprina devu (25 mg) kombinācijā ar febeksostatu (40 vai 120 mg).

Pētījumi par febeksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti. Datu par febeksostata drošumu citas citotoksiskas terapijas laikā nav.

#### *Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti*

Pierādīts, ka *in vitro* febeksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaikus lietojot 120 mg febeksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu, nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febeksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febeksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

#### *Teofilīns*

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febeksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febeksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febeksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febeksostata dati nav pieejami.

#### *Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori*

Febeksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febeksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febeksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febeksostata iedarbība uz organismu ( $C_{\max}$  28 %, AUC 41 % un  $t_{1/2}$  26 %). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu parādību sastopamības pieaugumu.

Febeksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febeksostata, ne naproksēna devu.

#### *Glikuronizācijas inducētāji*

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febeksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti. Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febeksostata līmenis plazmā.

#### *Kolhicīns/indometacīns/hidrohlorotiazīds/varfarīns*

Febeksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febeksostata, ne otru zāļu devu.

Febeksostatu lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, febeksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febeksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febeksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaikus ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febeksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

#### *Desipramīns/CYP2D6 substrāti*

*In vitro* konstatēts, ka febeksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors. Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg ADENURIC QD (1 reizi dienā), desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22 %, tāpat febeksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*. Tāpēc, febeksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

#### *Antacīdi*

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē feboksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32 % samazina  $C_{\max}$ , taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ feboksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### *Grūtniecība*

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots feboksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Feboksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

##### *Barošana ar krūti*

Nav zināms, vai feboksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaini. Feboksostatu nevajadzētu lietot zīdīšanas laikā.

##### *Fertilitāte*

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietojot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). ADENURIC ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saistībā ar feboksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacienti nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka ADENURIC neietekmēs sniegumu.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### *Drošuma raksturojuma kopsavilkums*

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)), pēcreģistrācijas drošuma pētījumos (FAST pētījumā: 3001 pētāmā persona, kura ārstēta ar vismaz vienu devu (no 80 mg līdz 120 mg) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, tūska un nogurums. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem, un reti novēroti pēkšņas kardiālas nāves gadījumi.

##### *Blakusparādību saraksts tabulā*

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retākas (no  $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ) un retas (no  $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ) blakusparādības, kas konstatētas ar feboksostatu ārstētiem pacientiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos pagarinājuma pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē

|                                          |                                                                                                   |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | <u>Reti</u><br>Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze*, anēmija <sup>#</sup>             |
| Imūnās sistēmas traucējumi               | <u>Reti</u><br>Anafilaktiskas reakcijas*, paaugstināta jutība pret zālēm*                         |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi           | <u>Retāk</u><br>Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs, hipotireoze <sup>#</sup> |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acu bojājumi                                  | <u>Retāk</u><br>Neskaidra redze<br><u>Reti</u><br>Tīklenes artērijas aizsprostojums <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi              | <u>Bieži***</u><br>Podagras uzliesmojumi<br><u>Retāk</u><br>Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās<br><u>Reti</u><br>Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija                                                                                                                                                                                                                    |
| Psihiskie traucējumi                          | <u>Retāk</u><br>Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs<br><u>Reti</u><br>Nervozitāte, nomākts garastāvoklis <sup>#</sup> , miega traucējumi <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Nervu sistēmas traucējumi                     | <u>Bieži</u><br>Galvassāpes, reibonis<br><u>Retāk</u><br>Parestēzija, hemiparēze, miegainība, letarģija <sup>#</sup> , garšas sajūtas pārmaiņas, hipoestēzija, hiposmija<br><u>Reti</u><br>Ageizija <sup>#</sup> , dedzinoša sajūta <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                  |
| Ausu un labirinta bojājumi                    | <u>Retāk</u><br>Troksnis ausīs<br><u>Reti</u><br>Vertigo <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sirds funkcijas traucējumi                    | <u>Retāk</u><br>Priekšskambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes, aritmija <sup>#</sup><br><u>Reti</u><br>Pēkšņa kardiāla nāve*                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                 | <u>Retāk</u><br>Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi<br><u>Reti</u><br>Cirkulators kolapss <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Elpošanas sistēmas traucējumi                 | <u>Bieži</u><br>Elpas trūkums<br><u>Retāk</u><br>Bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas <sup>#</sup> , klepus, rinoreja <sup>#</sup><br><u>Reti</u><br>Pneimonijs <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                 | <u>Bieži</u><br>Caureja**, slikta dūša<br><u>Retāk</u><br>Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā <sup>#</sup> , vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atvīlņa slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā, čūlas mutes dobumā, lūpu pietūkums <sup>#</sup> , pankreatīts<br><u>Reti</u><br>Kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>#</sup> , stomatīts <sup>#</sup> |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | <u>Bieži</u><br>Aknu darbības novirzes**<br><u>Retāk</u><br>Holelitiāze<br><u>Reti</u><br>Hepatīts, dzelte*, aknu bojājums*, holecistīts <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                    | <p><u>Bieži</u><br/>Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk), nieze</p> <p><u>Retāk</u><br/>Dermatīts, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, hiperhidroze, alopecija, ekzēma<sup>#</sup>, eritēma, svīšana naktī<sup>#</sup>, psoriāze<sup>#</sup>, niezoši izsitumi<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u><br/>Toksiska epidermas nekrolīze*, Stīvensa-Džonsona sindroms*, angioneirotiskā tūska*, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem*, ģeneralizēti izsitumi (smagi)*, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi,</p>                                                                                                                                                         |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi                   | <p><u>Bieži</u><br/>Locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē<sup>#</sup></p> <p><u>Retāk</u><br/>Artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts, locītavu pietūkums<sup>#</sup>, muguras sāpes<sup>#</sup>, skeleta muskuļu stīvums<sup>#</sup>, locītavu stīvums</p> <p><u>Reti</u><br/>Rabdomiolīze*, rotatoru manžetes sindroms<sup>#</sup>, reimatiska polimialģija<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi                         | <p><u>Retāk</u><br/>Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija, neatliekama urinācijas tieksme, urīnceļu infekcija<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u><br/>Tubulointerstiāls nefrīts*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības              | <p><u>Retāk</u><br/>Erektīlā disfunkcija</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā              | <p><u>Bieži</u><br/>Tūska, nespēks</p> <p><u>Retāk</u><br/>Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes<sup>#</sup>, savārgums<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u><br/>Slāpes, karstuma sajūta<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Izmeklējumi                                                      | <p><u>Retāk</u><br/>Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās, urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts INR<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u><br/>Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, daļēji aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnifosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*</p> |
| Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas | <p><u>Retāk</u><br/>Sasitums<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

- \* Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcregistrācijas pieredze).
- \*\* Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes.
- \*\*\* Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.
- # Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības, kas iegūtas pēcregistrācijas drošuma pētījumos.

#### *Atsevišķu blakusparādību raksturojums*

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozī izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai eksfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofilija, un viena vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointerstiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras uzliesmojumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras uzliesmojumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\*

### **4.9. Pārdozēšana**

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi. ATĶ kods: M04AA03

#### Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO). Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febuksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NP-SIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante (K<sub>i</sub>) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febuksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febuksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deamināzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi un purīna nukleozīdu fosforilāzi.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

ADENURIC efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101

pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos ADENURIC urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc ADENURIC reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**APEX pētījums:** allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febeksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti tūkstoš septiņdesmit divi (1072) pacienti: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (1 reizi dienā) (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija ≤ 1,5 mg/dl, vai 100 mg QD [n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija > 1,5 mg/dl un ≤ 2.0 mg/dl). Lai novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti divi simti četrdesmit mg febeksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan ADENURIC 80 mg QD, gan ADENURIC 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 μmol/l) (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

**FACT pētījums:** febeksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols, (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti septiņi simti sešdesmit (760) pacienti: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan ADENURIC 80 mg QD, gan ADENURIC 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 μmol/l), un saglabāt šādu līmeni.

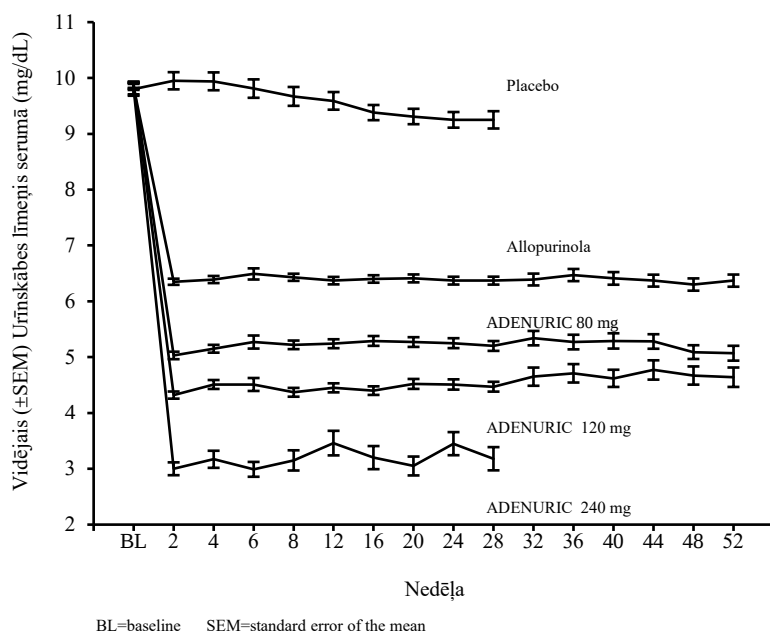
2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti.

**2. tabula**  
**To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trijās ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l)**

| <b>Pētījums</b>                                                                                                                                                                                                                                       | <b>ADENURIC<br/>80 mg QD</b> | <b>ADENURIC<br/>120 mg QD</b> | <b>Allopurinols<br/>300 /<br/>100 mg QD<sup>1</sup></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| APEX<br>(28 nedēļas)                                                                                                                                                                                                                                  | 48 %*<br>(n=262)             | 65 %*,#<br>(n=269)            | 22 %<br>(n=268)                                         |
| FACT<br>(52 nedēļas)                                                                                                                                                                                                                                  | 53 %*<br>(n=255)             | 62 %*<br>(n=250)              | 21 %<br>(n=251)                                         |
| Kombinētie<br>rezultāti                                                                                                                                                                                                                               | 51 %*<br>(n=517)             | 63 %*,#<br>(n=519)            | 22 %<br>(n=519)                                         |
| <sup>1</sup> analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl), vai 300 mg QD (n=509).<br>* p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg |                              |                               |                                                         |

ADENURIC urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

## 1. attēls Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos



Piebilde: 509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenis serumā bija  $> 1,5$  un  $\leq 2,0$  mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā). Lai novērtētu febeksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums. Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febeksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti ADENURIC 40 mg QD ( $n = 757$ ), ADENURIC 80 mg QD ( $n = 756$ ) vai allopurinola 300/200 mg QD ( $n = 756$ ) saņemšanai. Vismaz 65 % pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras uzliesmojumu profilakse.

Pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija  $< 6,0$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ), daļa 40 mg febeksostata, 80 mg febeksostata un 300/200 mg allopurinola grupā bija attiecīgi 45 %, 67 % un 42 %.

### Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā  $> 1,5$  mg/dl un  $\leq 2,0$  mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. ADENURIC primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44 % (80 mg QD), 45 % (120 mg QD) un 60 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0 % gadījumu.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma laikā, saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem, tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegļiem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65 % pētīto pacientu)

febuksostats urātu līmeni serumā līdz  $< 6$  mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

*Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar sUA  $\geq 10$  mg/dl*

Apmēram 40 % pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija  $\geq 10$  mg/dl. Šajā apakšgrupā ADENURIC primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA  $< 6,0$  mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41 % (80 mg QD), 48 % (120 mg QD) un 66 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9 %, bet placebo lietotāju grupā - 0 % gadījumu.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija  $\geq 10$  mg/dl, daļa, kuri sasniedza primārās efektivitātes mērķa kritēriju (sUA  $< 6,0$  mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febeksostata QD, 80 mg febeksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27 % (66/249), 49 % (125/254) un 31 % (72/230).

*Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums*

APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (28 %), 300 mg allopurinola (23 %) un placebo (20 %) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46 – 55 % pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. - 28. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15 % 80 mg un 120 mg febeksostata devu, 14 % 300 mg allopurinola devu un 20 % placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (22 %) un 300 mg allopurinola (22 %) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70 % indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6 līdz 8 % 80 mg un 120 mg febeksostata devu un 11 % 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija  $< 6,0$  mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl vai  $< 4,0$  mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija  $\geq 6,0$  mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febeksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 un 25 %. 80 mg un 40 mg febeksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, atšķirības netika novērotas.

*Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi*

EXCEL pētījums (C02-021). Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti 1086 pacienti, kuri saņēma 80 mg ADENURIC QD (n = 649), 120 mg Adenuric QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69 % pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis bija  $> 6,0$  mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.

Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās (t. i., 91 % un 93 % pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg lielām febeksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija  $< 6$  mg/dl).

Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4 % pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t. i., vairāk nekā 96 % pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

46 % un 38 % pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar attiecīgi 80 vai 120 mg lielām febeksostata devām QD, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļu izgulsnējumi.

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004. Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febeksostata QD. 62 % pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38 % pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febeksostata devas gadījumā pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), bija lielāka par 80 % (81 – 100 %).

3. fāzes klīnisko pētījumu laikā 5,0 % pacientu, kurus ārstēja ar febeksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5 % pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febeksostatu, kā arī 5,8 % pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 μIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pēcregistrācijas ilgtermiņa pētījumi*

Pētījums CARES bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, vismaz līdzvērtīgs efektivitātes pētījums, kurā salīdzināja KV iznākumus, lietojot febeksostatu un allopurinolu podagras slimniekiem, kuriem anamnēzē bija kāda no nozīmīgām KV slimībām, tai skaitā MI, hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ, koronāras vai cerebrālas revaskularizācijas procedūra, insults, pārejoša išēmijas lēkme ar hospitalizāciju, perifēro asinsvadu slimība vai cukura diabēts ar pierādītu mikrovaskulāru vai makrovaskulāru slimību. Lai panāktu sUS līmeni zem 6 mg/dl, febeksostata deva titrēta no 40 mg līdz 80 mg (neatkarīgi no nieru darbības rādītājiem), un allopurinola deva, palielinot par 100 mg, titrēta no 300 līdz 600 mg pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem vai viegliem nieru darbības traucējumiem un no 200 līdz 400 mg pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā CARES bija laiks līdz pirmajam MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) gadījumam: šajā kombinācijā ietilpst neletāls MI, neletāls insults, KV nāve un nestabila stenokardija ar neatliekamu koronāru revaskularizāciju.

Mērķa kritērijus (primāro un sekundāros) analizēja ārstēt paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, un analizē tika iekļautas visas pētāmās personas, kuras bija randomizētas un saņēmušas vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu.

Kopumā 56,6% pacientu priekšlaicīgi pārtrauca dalību šajā pētījumā, un 45% neieradās uz visām pētījuma vizītēm.

Kopumā novēroja 6190 pacientus, un novērošanas ilguma mediāna bija 32 mēneši, savukārt zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 728 dienas pacientiem febeksostata grupā (n = 3098) un 719 dienas allopurinola grupā (n = 3092).

Primāro MACE mērķa kritēriju ar līdzīgu biežumu konstatēja gan febeksostata, gan allopurinola grupās (attiecīgi 10,8% un 10,4% pacientu; riska attiecība [RA] 1,03; divpusējais atkārtotais ticamības intervāls [TI] 0,89–1,21).

Atsevišķu MACE komponentu analizē KV nāve biežāk bija konstatējama febeksostata nekā allopurinola grupā (4,3% salīdzinājumā ar 3,2% pacientu; RA 1,34; 95% TI 1,03–1,73). Citu MACE notikumu biežums febeksostata un allopurinola grupā bija līdzīgs; t. i., neletāls MI (3,6% salīdzinājumā ar 3,8% pacientu; RA 0,93; 95% TI 0,72–1,21), neletāls insults (2,3% salīdzinājumā ar 2,3% pacientu; RA 1,01; 95% TI 0,73–1,41) un neatliekama revaskularizācija nestabilas stenokardijas dēļ (1,6% salīdzinājumā ar 1,8% pacientu; RA 0,86; 95% TI 0,59–1,26). Febeksostata grupā salīdzinājumā ar allopurinola grupu lielāks bija arī jebkāda cēloņa mirstības rādītājs (7,8% salīdzinājumā ar 6,4% pacientu; RA 1,22; 95% TI 1,01–1,47), ko galvenokārt noteica lielāks KV nāves rādītājs šajā grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hospitalizācijas konstatētas sirds mazspējas dēļ, stacionēšanas ar išēmiju nesaistītas aritmijas dēļ, venozas trombembolijas un hospitalizācijas pārejošu išēmijas lēkmju dēļ rādītāji febeksostata un allopurinola grupās bija līdzīgi.

FAST pētījums bija prospektīvs, nejaušināts, atklāts pētījums ar maskētiem mērķa kritērijiem, kurā salīdzināja febeksostata un allopurinola lietošanas KV drošuma profilu pacientiem ar hronisku hiperurikēmiju (stāvokļos, kad jau izveidojušies urātu izgulsnējumi) un KV riska faktoriem (t. i., pacientiem no 60 gadu vecuma vai vecākiem ar vismaz vēl vienu citu KV riska faktoru). Atbilstošie pacienti pirms randomizācijas saņēma ārstēšanu ar allopurinolu, un nepieciešamības gadījumā bija jāpielāgo deva saskaņā ar klīnisko slēdzienu, EULAR rekomendācijām un apstiprinātām devām. Allopurinola ievadfāzes beigās pacienti, kuriem sUA līmenis bija  $<0,36$  mmol/l ( $<6$  mg/dl) vai kuri saņēma maksimālo panesamo vai maksimālo apstiprināto allopurinola devu, tika nejaušināti iedalīti 1:1 attiecībā saņemt ārstēšanu vai nu ar febeksostatu, vai allopurinolu. FAST pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz jebkādam pirmajam notikumam, iekļautajam Antitrombocītu Pētnieku Sadarbības (*Antiplatelet Trialists' Collaborative; APTC*) kompleksajā mērķa kritērijā, kas ietvēra i) hospitalizāciju neletāla MI/biomarķieru pozitīva akūta koronāra sindroma (ACS) dēļ; ii) neletālu insultu; iii) nāvi KV notikuma dēļ. Primārās analīzes pamatā bija pieeja ārstēšanas laikā (*on-treatment (OT)*).

Kopumā tika randomizēti 6128 pacienti – 3063 saņemt febeksostatu un 3065 allopurinolu. Primārajā OT analīzē febeksostata lietošana nebija statistiski sliktāka par allopurinola lietošanu primārā mērķa kritērija biežuma ziņā, kas radās 172 pacientiem (1,72/100 pacientgadiem) febeksostata lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar 241 pacientu (2,05/100 pacientgadiem) allopurinola lietošanas gadījumā ar koriģētu HR 0,85 (95% TI: 0,70, 1,03),  $p<0,001$ . Primārā mērķa kritērija OT analīze pacientu apakšgrupā ar MI, insultu vai ACS anamnēzē neuzrādīja nekādu nozīmīgu atšķirību starp ārstēšanas grupām: bija 65 (9,5%) pacienti ar notikumiem febeksostata grupā un 83 (11,8%) pacienti ar notikumiem allopurinola grupā; koriģētais HR 1,02 (95% TI: 0,74-1,42);  $p=0,202$ . Ārstēšana ar febeksostatu nebija saistīta ar biežāku KV nāvi vai jebkāda cēloņa izraisītu nāvi kopumā vai to pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā anamnēzē bija MI, insults vai ACS. Kopumā febeksostata grupā bija mazāk nāves gadījumu (62 KV nāves gadījumi un 108 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi) nekā allopurinola grupā (82 KV nāves gadījumi un 174 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi).

Ārstēšanas gadījumā ar febeksostatu urīnskābes līmenis pazeminājās vairāk nekā ārstēšanas gadījumā ar allopurinolu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febeksostata maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febeksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febeksostata vidējais galīgās eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD ADENURIC. Kopumā šajās analīzēs konstatētie febeksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

### *Uzsūkšanās*

Febeksostats tiek absorbēts strauji ( $t_{max}$  ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84 %). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām  $C_{max}$  bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$  un 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Febeksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti,  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 49 % un 38 %, bet AUC - par 18 % un 16 %. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc ADENURIC var lietot neatkarīgi no maltītēm.

### *Izkliede*

Febeksostata šķietamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ( $V_{ss}/F$ ), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir 29-75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2 % febeksostata, un šī

proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91 % aktīvo metabolītu.

#### *Biotransformācija*

Febuksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febuksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

#### *Eliminācija*

Febuksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar  $^{14}\text{C}$ -iezīmēta febuksostata, apmēram 49 % devas izdalījās urīnā neizmanīta febuksostata (3 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (30 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13 %) un nezināmu metabolītu veidā (3 %). Papildus ekskrecijai urīnā apmēram 45 % devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febuksostata (12 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (1 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25 %) un nezināmu metabolītu veidā (7 %).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg ADENURIC devas, febuksostata  $C_{\max}$  bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febuksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no  $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz  $13,2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu  $C_{\max}$  un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smaga nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg ADENURIC devas, febuksostata un to metabolītu  $C_{\max}$  un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

#### *Vecums*

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas ADENURIC devas, febuksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veseliem indivīdiem.

#### *Dzimums*

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas ADENURIC devas,  $C_{\max}$  un AUC bija attiecīgi par 24 % un 12 % augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot  $C_{\max}$  un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devas koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaikus lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatiopurīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### *Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi*

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reizu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju

sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febeksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febeksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febeksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsni truši - apmēram 13 reižu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Hidroksipropilceluloze

Nātrija kroskarmelozes sāls

Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds

*Tabletes apvalks*

Opadry II dzeltenais, 85F42129, kas satur:

Polivinilspirtu

Titāna dioksīdu (E171)

Makrogolu 3350

Talku

Dzelzs oksīdu, dzelteno (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgs (Aclar/PVH/Al vai PVH/PE/PVDH/Al) blisters, kas satur 14 tablešu.

ADENURIC 80 mg ir pieejams 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkoto tablešu iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburga

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/447/001  
EU/1/08/447/002  
EU/1/08/447/005  
EU/1/08/447/006  
EU/1/08/447/007  
EU/1/08/447/008  
EU/1/08/447/013  
EU/1/08/447/014  
EU/1/08/447/015  
EU/1/08/447/016  
EU/1/08/447/017  
EU/1/08/447/018

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 21. aprīlis, 2008.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20. decembris, 2012.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADENURIC 120 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 120 mg febuksostata (Febuxostatam).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra tablete satur 114,75 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Bāli dzeltenas vai dzeltenas, apvalkotas, kapsulas formas tabletes, kuru vienā pusē ir iegravēts "120".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

ADENURIC paredzēts hroniskas hiperurikēmijas (paaugstināta urīnskābes līmeņa asinīs) ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (tai skaitā, ja pacientam ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagra).

ADENURIC paredzēts hiperurikēmijas profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapiju.

ADENURIC ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Podagras gadījumā:* ADENURIC ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 μmol/l), var apsvērt 120 mg ADENURIC lietošanu vienu reizi dienā.

ADENURIC darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Tumora līzes sindroma gadījumā:* ADENURIC ieteicamā deva ir 120 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēšanas.

ADENURIC jāsāk lietot divas dienas pirms citotoksiskās terapijas sākšanas un jāturpina vismaz 7 dienas; ārstēšanu var pagarināt līdz 9 dienām saskaņā ar klīniski novērtēto ķīmijterapijas ilgumu.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.

Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.

Podagras gadījumā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

Tumora līzes sindroma gadījumā no dalības 3. fāzes klīniskajā pamatpētījumā (FLORENCE) tika izslēgtas tikai pētāmās personas ar smagu aknu mazspēju. Aknu darbības pārmaiņu dēļ pētījumā iekļautajiem pacientiem deva nebija jāpielāgo.

#### *Pediatriskā populācija*

ADENURIC drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

ADENURIC jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### *Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi*

##### Hroniskas hiperurikēmijas ārstēšana

Pacientiem ar nozīmīgām kardiovaskulārām slimībām (piemēram, miokarda infarktu, insultu vai nestabilu stenokardiju) zāļu izstrādes laikā un vienā pēcreģistrācijas pētījumā (CARES) febeksostata lietošanas gadījumā novērots lielāks letālu kardiovaskulāru gadījumu skaits salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu.

Taču turpmākā pēcreģistrācijas pētījumā (FAST) febeksostata lietošana salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu nebija saistīta ar biežākiem gan letāliem, gan neletāliem kardiovaskulāriem gadījumiem.

Šī pacientu grupa jāārstē uzmanīgi, pacienti regulāri jākontrolē. Vairāk informācijas par febeksostata lietošanas drošumu saistībā ar kardiovaskulāro sistēmu skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

##### Hiperurikēmijas profilakse un ārstēšana pacientiem ar TLS risku

Pacientiem, kam veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma risku) ķīmijterapiju un kas tiek ārstēti ar ADENURIC, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic sirdsdarbības uzraudzība.

#### *Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība*

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febeksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febeksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febeksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

#### *Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)*

Febeksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi. Febeksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pirms febeksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja podagras saasinājums attīstās febeksostata terapijas laikā, preparāta lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febeksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

#### *Ksantīna uzkrāšanās*

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tas netika novērots ADENURIC klīniskajā pamatpētījumā, ārstējot tumora līzes sindromu. Tā kā pieredzes par febeksostata lietošanu nav, ārstējot pacientus ar Leša-Nihana sindromu, zāles izmantot nav ieteicams.

#### *Merkaptopurīns/azatioprīns*

Febeksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febeksostata dēļ, var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti. Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devu ieteicams samazināt līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc tam jāpielāgo merkaptopurīna /azatioprīna deva, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksisko iedarbību.

#### *Orgānu transplantātu recipienti*

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febeksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Teofilīns*

Vienlaicīgas 80 mg febeksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febeksostata var lietot, nebaidoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Par 120 mg febeksostata dati nav pieejami.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febeksostatu (5,0 %), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febeksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Vairogdziedzera darbības traucējumi*

Paaugstināts TSH līmenis ( $> 5.5 \mu\text{IU/m}$ ) tika konstatēts pacientiem, kas febeksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5 %) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos. Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febeksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Laktoze*

Febuksostata tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar tādām reti sastopamām iedzimtām vielmaiņas problēmām, kā galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

#### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### *Merkaptopurīns/azatioprīns*

Ņemot vērā febuksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febuksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt mielotoksicitāti.

Vienlaikus lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Piedāvātās devas pielāgošanas atbilstību, pamatojoties uz žurkām veikto pirmsklīnisko datu modelēšanas un simulācijas analīzi, apstiprināja klīniskā zāļu-zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tikai 100 mg azatioprīna vai samazinātu azatioprīna devu (25 mg) kombinācijā ar febuksostatu (40 vai 120 mg).

Pētījumi par febuksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti. Tumora līzes sindroma pamatpētījumā pacienti, kuriem tika veikta dažādu shēmu ķīmijterapija, arī ar monoklonālām antivielām, saņēma 120 mg febuksostata dienā. Taču zāļu-zāļu un zāļu-slimības mijiedarbība šajā pētījumā netika pārbaudīta. Tāpēc nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību ar jebkuru vienlaikus lietotu citotoksisku līdzekli.

#### *Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti*

Pierādīts, ka *in vitro* febuksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaikus lietojot 120 mg febuksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu, nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febuksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febuksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

#### *Teofilīns*

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febuksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febuksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febuksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

#### *Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori*

Febuksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febuksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febuksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febuksostata iedarbība uz organismu ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % un  $t_{1/2}$  26 %). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu parādību sastopamības pieaugumu.

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febuksostata, ne naproksēna devu.

#### *Glikuronizācijas inducētāji*

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febuksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti. Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febuksostata līmenis plazmā.

*Kolhicīns/indometacīns/hidrohlorotiazīds/varfarīns*

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febuksostata, ne otru zāļu devu.

Febuksostatu lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, febuksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febuksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febuksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaikus ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febuksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

*Desipramīns/CYP2D6 substrāti.*

*In vitro* konstatēts, ka febuksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors. Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg ADENURIC QD (1 reizi dienā), desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22 %, tātad febuksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*. Tāpēc, febuksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

*Antacīdi*

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē febuksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32 % samazina  $C_{max}$ , taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ febuksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

*Grūtniecība*

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots febuksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Febuksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

*Barošana ar krūti*

Nav zināms, vai febuksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaini. Febuksostatu nevajadzētu lietot zīdīšanas laikā.

*Fertilitāte*

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietojot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). ADENURIC ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Saistībā ar febuksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacienti nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka ADENURIC neietekmēs sniegumu.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

*Drošuma raksturojuma kopsavilkums*

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)), pēcreģistrācijas drošuma pētījumos (FAST pētījumā: 3001 pētāmā persona, kura ārstēta ar vismaz vienu devu (no 80 mg līdz 120 mg) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, tūska un nogurums. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti

novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem, un reti novēroti pēkšņas kardiālas nāves gadījumi.

#### *Blakusparādību saraksts tabulā*

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retākas (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ) un retas (no  $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ) blakusparādības, kas konstatētas ar feboksostatu ārstētiem pacientiem.

Sastopamības biežums norādīts, ņemot vērā pētījumu rezultātus un pēcreģistrācijas lietošanas pieredzi pacientiem ar podagru.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

*1. tabula: Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos pagarinājuma pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem ar podagru*

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | <u>Reti</u><br>Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze*, anēmija <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                     |
| Imūnās sistēmas traucējumi               | <u>Reti</u><br>Anafilaktiskas reakcijas*, paaugstināta jutība pret zālēm*                                                                                                                                                                                                 |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi           | <u>Retāk</u><br>Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs, hipotireoze <sup>#</sup>                                                                                                                                                                         |
| Acu bojājumi                             | <u>Retāk</u><br>Neskaidra redze<br><u>Reti</u><br>Tīklenes artērijas aizsprostojums <sup>#</sup>                                                                                                                                                                          |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi         | <u>Bieži****</u><br>Podagras uzliesmojumi<br><u>Retāk</u><br>Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās<br><u>Reti</u><br>Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija                                           |
| Psihiskie traucējumi                     | <u>Retāk</u><br>Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs<br><u>Reti</u><br>Nervozitāte, nomākts garastāvoklis <sup>#</sup> , miega traucējumi <sup>#</sup>                                                                                                                      |
| Nervu sistēmas traucējumi                | <u>Bieži</u><br>Galvassāpes, reibonis<br><u>Retāk</u><br>Parestēzija, hemiparēze, miegainība, letarģija <sup>#</sup> , garšas sajūtas pārmaiņas, hipoestēzija, hiposmija<br><u>Reti</u><br>Ageizija <sup>#</sup> , dedzinoša sajūta <sup>#</sup>                          |
| Ausu un labirinta bojājumi               | <u>Retāk</u><br>Troksnis ausīs<br><u>Reti</u><br>Vertigo <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                     |
| Sirds funkcijas traucējumi               | <u>Retāk</u><br>Priekškambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes, kreisās kājiņas zaru blokāde (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu), sinusa tahikardija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu), aritmija <sup>#</sup><br><u>Reti</u><br>Pēkšņa kardiāla nāve* |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi            | <u>Retāk</u>                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi, hemorāģija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu)</p> <p><u>Reti</u></p> <p>Cirkulators kolapss<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Elpošanas sistēmas traucējumi                       | <p><u>Bieži</u></p> <p>Elpas trūkums</p> <p><u>Retāk</u></p> <p>Bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas<sup>#</sup>, klepus, rinoreja<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u></p> <p>Pneimonija<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                       | <p><u>Bieži</u></p> <p>Caureja<sup>**</sup>, slikta dūša</p> <p><u>Retāk</u></p> <p>Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā<sup>#</sup>, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atvēršanas slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā, čūlas mutes dobumā, lūpu pietūkums<sup>#</sup>, pankreatīts</p> <p><u>Reti</u></p> <p>Kuņģa-zarnu trakta perforācija<sup>#</sup>, stomatīts<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi       | <p><u>Bieži</u></p> <p>Aknu darbības novirzes<sup>**</sup></p> <p><u>Retāk</u></p> <p>Holelitiāze</p> <p><u>Reti</u></p> <p>Hepatīts, dzelte<sup>*</sup>, aknu bojājums<sup>*</sup>, holecistīts<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       | <p><u>Bieži</u></p> <p>Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk), nieze</p> <p><u>Retāk</u></p> <p>Dermatīts, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, hiperhidroze, alopecija, ekzēma<sup>#</sup>, eritēma, svīšana naktī<sup>#</sup>, psoriāze<sup>#</sup>, niezoši izsitumi<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u></p> <p>Toksiska epidermas nekrolīze<sup>*</sup>, Stīvensa-Džonsona sindroms<sup>*</sup>, angioneirotiskā tūska<sup>*</sup>, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem<sup>*</sup>, ģeneralizēti izsitumi (smagi)<sup>*</sup>, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi,</p> |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      | <p><u>Bieži</u></p> <p>Locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē<sup>#</sup></p> <p><u>Retāk</u></p> <p>Artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts, locītavu pietūkums<sup>#</sup>, muguras sāpes<sup>#</sup>, skeleta muskuļu stīvums<sup>#</sup>, locītavu stīvums</p> <p><u>Reti</u></p> <p>Rabdomiolīze<sup>*</sup>, rotatoru manžetes sindroms<sup>#</sup>, reimatiska polimialģija<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi            | <p><u>Retāk</u></p> <p>Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija, neatliekama urinācijas tieksme, urīnceļu infekcija<sup>#</sup></p> <p><u>Reti</u></p> <p>Tubulointerstiāls nefrīts<sup>*</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | <p><u>Retāk</u></p> <p>Erektīlā disfunkcija</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā              | <u>Bieži</u><br>Tūska, nespēks<br><u>Retāk</u><br>Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes <sup>#</sup> , savārgums <sup>#</sup><br><u>Reti</u><br>Slāpes, karstuma sajūta <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Izmeklējumi                                                      | <u>Retāk</u><br>Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās, urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts INR <sup>#</sup><br><u>Reti</u><br>Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, daļēji aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs* |
| Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas | <u>Retāk</u><br>Sasitums <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcreģistrācijas pieredze).

\*\* Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes.

\*\*\* Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.

<sup>#</sup> Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības, kas iegūtas pēcreģistrācijas drošuma pētījumos.

#### *Atsevišķu blakusparādību raksturojums*

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozi izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai eksfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofīlija, un viena vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointerstiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras uzliesmojumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras uzliesmojumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Tumora līzes sindroms

##### *Drošuma raksturojuma kopsavilkums*

Randomizētā, dubultmaskētā, 3. fāzes pamatpētījumā FLORENCE (FLO-01), kur tika salīdzināts feboksostats un allopurinols (346 pacienti, kuriem tika veikta ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapija), kopumā tikai 22 (6,4%) pacientiem bija blakusparādības, proti, 11 (6,4%) pacientiem katrā ārstēšanas grupā. Vairums blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas.

FLORENCE pētījumā kopumā netika konstatēti īpaši ar drošumu saistīti apsvērumi papildus jau iepriekš ar ADENURIC pieredzētajiem, ārstējot podagru, izņemot trīs blakusparādības, kas minētas 1. tabulā iepriekš.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: kreisās kājiņas zaru blokāde, sinusa tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: hemorāģija

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\*

#### **4.9. Pārdozēšana**

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi. ATK kods: M04AA03

Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO). Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febuksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NP-SIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante ( $K_i$ ) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febuksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febuksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deamināzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi un purīna nukleozīdu fosforilāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Podagra

ADENURIC efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101 pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos ADENURIC urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija  $< 6,0$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc ADENURIC reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija  $< 6,0$  mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*APEX pētījums*: allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febuksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa

grupās tika iedalīti tūkstoš septiņdesmit divi (1072) pacienti: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (1 reizi dienā) (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija  $\leq 1,5$  mg/dl, vai 100 mg QD [n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija  $> 1,5$  mg/dl un  $\leq 2,0$  mg/dl). Lai novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti divi simti četrdesmit mg febeksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan ADENURIC 80 mg QD, gan ADENURIC 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (skatīt 2.tabulu un 1. attēlu).

*FACT pētījums:* febeksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols, (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti septiņi simti sešdesmit (760) pacientu: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan ADENURIC 80 mg QD, gan ADENURIC 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l), un saglabāt šādu līmeni.

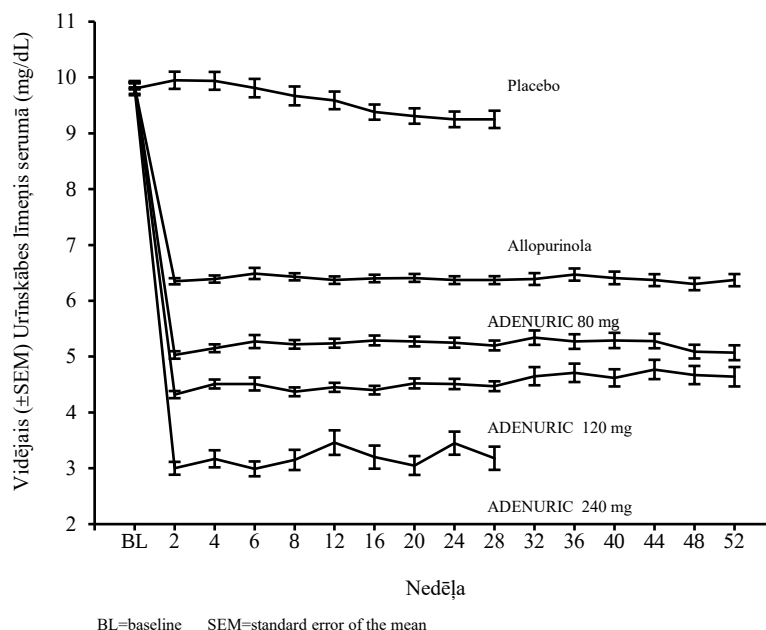
2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti.

**2. tabula**  
**To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trijās ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l)**

| <b>Pētījums</b>                                                                                                                                                                                                                                               | <b>ADENURIC<br/>80 mg QD</b> | <b>ADENURIC<br/>120 mg QD</b> | <b>Allopurinols<br/>300 /<br/>100 mg QD<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| APEX<br>(28 nedēļas)                                                                                                                                                                                                                                          | 48 %*<br>(n=262)             | 65 %*,#<br>(n=269)            | 22 %<br>(n=268)                                         |
| FACT<br>(52 nedēļas)                                                                                                                                                                                                                                          | 53 %*<br>(n=255)             | 62 %*<br>(n=250)              | 21 %<br>(n=251)                                         |
| Kombinētie<br>rezultāti                                                                                                                                                                                                                                       | 51 %*<br>(n=517)             | 63 %*,#<br>(n=519)            | 22 %<br>(n=519)                                         |
| <sup>1</sup> analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija $> 1,5$ un $\leq 2,0$ mg/dl), vai 300 mg QD (n=509).<br>* p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg. |                              |                               |                                                         |

ADENURIC urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz  $< 6,0$  mg/dl (357  $\mu$ mol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

### 1. attēls Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos



Piebilde: 509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenis serumā bija  $> 1,5$  un  $\leq 2,0$  mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā). Lai novērtētu febeksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums. Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febeksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti ADENURIC 40 mg QD ( $n = 757$ ), ADENURIC 80 mg QD ( $n = 756$ ) vai allopurinola 300/200 mg QD ( $n = 756$ ) saņemšanai. Vismaz 65 % pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras uzliesmojumu profilakse.

Pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija  $< 6,0$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ), daļa 40 mg febeksostata, 80 mg febeksostata un 300/200 mg allopurinola grupā bija attiecīgi 45 %, 67 % un 42 %.

#### *Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem*

APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā  $> 1,5$  mg/dl un  $\leq 2,0$  mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. ADENURIC primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44 % (80 mg QD), 45 % (120 mg QD) un 60 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0 % gadījumu.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma laikā, saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem, tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65 % pētīto pacientu) febeksostats urātu līmeni serumā līdz  $< 6$  mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

#### *Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar $sUA \geq 10$ mg/dl*

Apmēram 40 % pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija  $\geq 10$  mg/dl. Šajā apakšgrupā ADENURIC primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA  $< 6,0$  mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41 % (80 mg QD), 48 % (120 mg QD) un 66 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9 %, bet placebo lietotāju grupā - 0 % gadījumu.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija  $\geq 10$  mg/dl, daļa, kuri sasniedza primārās efektivitātes mērķa kritēriju (sUA  $< 6,0$  mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febeksostata QD, 80 mg febeksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27 % (66/249), 49 % (125/254) un 31 % (72/230).

*Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums*

APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (28 %), 300 mg allopurinola (23 %) un placebo (20 %) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46 – 55 % pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. līdz 28. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15% 80 mg un 120 mg febeksostata devu, 14 % 300 mg allopurinola devu un 20 % placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (22 %) un 300 mg allopurinola (22 %) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70 % indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6 līdz 8 % 80 mg un 120 mg febeksostata devu un 11 % 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija  $< 6,0$  mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl vai  $< 4,0$  mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija  $\geq 6,0$  mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febeksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 un 25 %. 80 mg un 40 mg febeksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, atšķirības netika novērotas.

*Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi*

EXCEL pētījums (C02-021). Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti 1 086 pacienti, kuri saņēma 80 mg ADENURIC QD (n = 649), 120 mg Adenuric QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69 % pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis bija  $> 6,0$  mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.

Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās (t. i., 91 % un 93 % pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg lielām febeksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija  $< 6$  mg/dl).

Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4 % pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t.i., vairāk nekā 96 % pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

46 % un 38 % pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar attiecīgi 80 vai 120 mg lielām febeksostata devām QD, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļi izgulsnējumi.

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004. Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febeksostata QD. 62 % pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38 % pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febeksostata devas gadījumā pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), bija lielāka par 80 % (81 – 100 %).

3. fāzes klīnisko pētījumu laikā 5,0 % pacientu, kurus ārstēja ar febeksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5 % pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febeksostatu, kā arī 5,8 % pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 μIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pēcreģistrācijas ilgtermiņa pētījumi*

Pētījums CARES bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, vismaz līdzvērtīgas efektivitātes pētījums, kurā salīdzināja KV iznākumus, lietojot febeksostatu un allopurinolu podagras slimniekiem, kuriem anamnēzē bija kāda no nozīmīgām KV slimībām, tai skaitā MI, hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ, koronāras vai cerebrālas revaskularizācijas procedūra, insults, pārejoša išēmijas lēkme ar hospitalizāciju, perifēro asinsvadu slimība vai cukura diabēts ar pierādītu mikrovaskulāru vai makrovaskulāru slimību. Lai panāktu sUS līmeni zem 6 mg/dl, febeksostata deva titrēta no 40 mg līdz 80 mg (neatkarīgi no nieru darbības rādītājiem), un allopurinola deva, palielinot par 100 mg, titrēta no 300 līdz 600 mg pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem vai viegliem nieru darbības traucējumiem un no 200 līdz 400 mg pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā CARES bija laiks līdz pirmajam MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) gadījumam: šajā kombinācijā ietilpst neletāls MI, neletāls insults, KV nāve un nestabila stenokardija ar neatliekamu koronāru revaskularizāciju.

Mērķa kritērijus (primāro un sekundāros) analizēja ārstēt paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, un analizē tika iekļautas visas pētāmās personas, kuras bija randomizētas un saņēmušas vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu.

Kopumā 56,6% pacientu priekšlaicīgi pārtrauca dalību šajā pētījumā, un 45% neieradās uz visām pētījuma vizītēm.

Kopumā novēroja 6190 pacientus, un novērošanas ilguma mediāna bija 32 mēneši, savukārt zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 728 dienas pacientiem febeksostata grupā (n = 3098) un 719 dienas allopurinola grupā (n = 3092).

Primāro MACE mērķa kritēriju ar līdzīgu biežumu konstatēja gan febeksostata, gan allopurinola grupās (attiecīgi 10,8% un 10,4% pacientu; riska attiecība [RA] 1,03; divpusējais atkārtotais ticamības intervāls [TI] 0,89–1,21).

Atsevišķu MACE komponentu analizē KV nāve biežāk bija konstatējama febeksostata nekā allopurinola grupā (4,3% salīdzinājumā ar 3,2% pacientu; RA 1,34; 95% TI 1,03–1,73). Citu MACE notikumu biežums febeksostata un allopurinola grupā bija līdzīgs; t. i., neletāls MI (3,6% salīdzinājumā ar 3,8% pacientu; RA 0,93; 95% TI 0,72–1,21), neletāls insults (2,3% salīdzinājumā ar 2,3% pacientu; RA 1,01; 95% TI 0,73–1,41) un neatliekama revaskularizācija nestabilas stenokardijas dēļ (1,6% salīdzinājumā ar 1,8% pacientu; RA 0,86; 95% TI 0,59–1,26). Febeksostata grupā salīdzinājumā ar allopurinola grupu lielāks bija arī jebkāda cēloņa mirstības rādītājs (7,8% salīdzinājumā ar 6,4% pacientu; RA 1,22; 95% TI 1,01–1,47), ko galvenokārt noteica lielāks KV nāves rādītājs šajā grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hospitalizācijas konstatētas sirds mazspējas dēļ, stacionēšanas ar išēmiju nesaistītas aritmijas dēļ, venozas trombembolijas un hospitalizācijas pārejošu išēmijas lēkmju dēļ rādītāji febeksostata un allopurinola grupās bija līdzīgi.

FAST pētījums bija prospektīvs, nejaušināts, atklāts pētījums ar maskētiem mērķa kritērijiem, kurā salīdzināja febeksostata un allopurinola lietošanas KV drošuma profilu pacientiem ar hronisku hiperurikēmiju (stāvokļos, kad jau izveidojušies urātu izgulsnējumi) un KV riska faktoriem (t. i., pacientiem no 60 gadu vecuma vai vecākiem ar vismaz vēl vienu citu KV riska faktoru). Atbilstošie

pacienti pirms randomizācijas saņēma ārstēšanu ar allopurinolu, un nepieciešamības gadījumā bija jāpielāgo deva saskaņā ar klīnisko slēdzienu, EULAR rekomendācijām un apstiprinātām devām. Allopurinola ievadfāzes beigās pacienti, kuriem sUA līmenis bija  $<0,36$  mmol/l ( $<6$  mg/dl) vai kuri saņēma maksimālo panesamo vai maksimālo apstiprināto allopurinola devu, tika nejaušināti iedalīti 1:1 attiecībā saņemot ārstēšanu vai nu ar febeksostatu, vai allopurinolu. FAST pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz jebkādam pirmajam notikumam, iekļautajam Antitrombocītu Pētnieku Sadarbības (*Antiplatelet Trialists' Collaborative; APTC*) kompleksajā mērķa kritērijā, kas ietvēra i) hospitalizāciju neletāla MI/biomarķieru pozitīva akūta koronāra sindroma (ACS) dēļ; ii) neletālu insultu; iii) nāvi KV notikuma dēļ. Primārās analīzes pamatā bija pieeja ārstēšanas laikā (*on-treatment (OT)*).

Kopumā tika randomizēti 6128 pacienti – 3063 saņemot febeksostatu un 3065 allopurinolu. Primārajā OT analīzē febeksostata lietošana nebija statistiski sliktāka par allopurinola lietošanu primārā mērķa kritērija biežuma ziņā, kas radās 172 pacientiem (1,72/100 pacientgadiem) febeksostata lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar 241 pacientu (2,05/100 pacientgadiem) allopurinola lietošanas gadījumā ar koriģētu HR 0,85 (95% TI: 0,70, 1,03),  $p<0,001$ . Primārā mērķa kritērija OT analīze pacientu apakšgrupā ar MI, insultu vai ACS anamnēzē neuzrādīja nekādu nozīmīgu atšķirību starp ārstēšanas grupām: bija 65 (9,5%) pacienti ar notikumiem febeksostata grupā un 83 (11,8%) pacienti ar notikumiem allopurinola grupā; koriģētais HR 1,02 (95% TI: 0,74-1,42);  $p=0,202$ .

Ārstēšana ar febeksostatu nebija saistīta ar biežāku KV nāvi vai jebkāda cēloņa izraisītu nāvi kopumā vai to pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā anamnēzē bija MI, insults vai ACS. Kopumā febeksostata grupā bija mazāk nāves gadījumu (62 KV nāves gadījumi un 108 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi) nekā allopurinola grupā (82 KV nāves gadījumi un 174 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi).

Ārstēšanas gadījumā ar febeksostatu urīnskābes līmenis pazeminājās vairāk nekā ārstēšanas gadījumā ar allopurinolu.

#### Tumora līzes sindroms

ADENURIC efektivitāti un lietošanas drošumu tumora līzes sindroma profilaksē un ārstēšanā vērtēja FLORENCE (FLO-01) pētījumā. ADENURIC konstatēja labāku un ātrāku urātu līmeni pazeminošu iedarbību nekā allopurinolam.

FLORENCE bija randomizēts (1:1), dubultmaskēts, 3. fāzes pamatpētījums, kurā tika salīdzināta ADENURIC pa 120 mg reizi dienā un allopurinola pa 200 – 600 mg dienā (vidējā allopurinola dienas deva  $[\pm$  standarta novirze]:  $349,7 \pm 112,90$  mg) spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā.

Piemērotiem pacientiem bija jābūt kandidātiem uz allopurinola terapiju vai nebija jābūt pieejamai rasburikāzei. Primārie mērķa kritēriji bija urīnskābes zemlīknes laukums serumā (AUC sUA<sub>1-8</sub>) un seruma kreatinīna (sC) līmeņa pārmaiņa no sākumstāvokļa līdz 8. dienai.

Kopumā tika iekļauti 346 pacienti ar ļaundabīgiem asins šūnu audzējiem, kam tiek veikta ķīmijterapija, un vidēju/lielu tumora līzes sindroma risku. Lietojot ADENURIC, vidējais AUC sUA<sub>1-8</sub> (mg x h/dl) bija nozīmīgi mazāks ( $514,0 \pm 225,71$ , salīdzinot ar  $708,0 \pm 234,42$ ; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība:  $-196,794$  [95% ticamības intervāls:  $-238,600$ ;  $-154,988$ ];  $p < ,0001$ ). Turklāt, lietojot ADENURIC, pirmajās 24 ārstēšanas stundās un jebkurā brīdī vēlāk vidējais urīnskābes līmenis serumā bija nozīmīgi zemāks. ADENURIC un allopurinola lietošanas gadījumā nebija nozīmīgu vidējā seruma kreatinīna līmeņa pārmaiņu atšķirību (%) (attiecīgi  $-0,83 \pm 26,98$ , salīdzinot ar  $-4,92 \pm 16,70$ ; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība:  $4,0970$  [95% ticamības intervāls:  $-0,6467$ ;  $8,8406$ ];  $p=0,0903$ ). Attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem – nekonstatēja ne nozīmīgu laboratoriska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 8,1% un 9,2% febeksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,875 [95% ticamības intervāls: 0,4408; 1,7369];  $p=0,8488$ ), ne klīniska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 1,7% un 1,2% ADENURIC un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,994 [95% ticamības intervāls: 0,9691; 1,0199];  $p=1,0000$ ). Kopējais ārstēšanas izraisīto pazīmju un simptomu un nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bija 67,6%, salīdzinot ar 64,7%, un 6,4%, salīdzinot ar 6,4%, attiecīgi ADENURIC un allopurinola lietošanas gadījumā. FLORENCE pētījumā ADENURIC pierādīta labāka spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā nekā allopurinolam pacientiem, kas pretendē uz ārstēšanu ar allopurinolu. pašlaik nav ADENURIC un rasburikāzi salīdzinošu datu. Febeksostata lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar smagu TLS, piemēram, pacientiem, kam cita urātu līmeni pazeminoša terapija bijusi neveiksmīga, nav noskaidrots.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febeksostata maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febeksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febeksostata vidējais galīgās eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD ADENURIC. Kopumā šajās analīzēs konstatētie febeksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

### *Uzsūkšanās*

Febeksostats tiek absorbēts strauji ( $t_{max}$  ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84 %). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām  $C_{max}$  bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2 µg/ml un 5,0-5,3 µg/ml. Febeksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti,  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 49 % un 38 %, bet AUC - par 18 % un 16 %. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc ADENURIC var lietot neatkarīgi no maltītēm.

### *Izkliede*

Febeksostata šķietamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ( $V_{ss}/F$ ), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir 29-75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2 % febeksostata, un šī proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91 % aktīvo metabolītu.

### *Biotransformācija*

Febeksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febeksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

### *Eliminācija*

Febeksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar  $^{14}C$ -iezīmēta febeksostata, apmēram 49 % devas izdalījās urīnā neizmanīta febeksostata (3 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (30 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13 %) un nezināmu metabolītu veidā (3 %). Papildus ekskrecijai urīnā apmēram 45 % devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febeksostata (12 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (1 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25 %) un nezināmu metabolītu veidā (7 %).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg ADENURIC devas, febeksostata  $C_{max}$  bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febeksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no 7,5 µg·h/ml indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz 13,2 µg·h/ml indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu  $C_{max}$  un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smaga nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

### *Aknu darbības traucējumi*

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg ADENURIC devas, febeksostata un to metabolītu  $C_{max}$

un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

#### *Vecums*

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas ADENURIC devas, febeksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veseliem indivīdiem.

#### *Dzimums*

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas ADENURIC devas,  $C_{max}$  un AUC bija attiecīgi par 24 % un 12 % augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot  $C_{max}$  un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devās koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaikus lietojot febeksostatu, merkaptopurīna/azatiopurīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### *Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi*

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reizu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febeksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febeksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febeksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsnī truši - apmēram 13 reizu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### *Tabletes kodols*

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Magnija stearāts  
Hidroksipropilceluloze  
Nātrija kroskarmelozes sāls  
Hidratēts koloidālais silīcijs dioksīds

#### *Tabletes apvalks*

Opadry II dzeltenais, 85F42129, kas satur:  
Polivinilspirtu  
Titāna dioksīdu (E171)

Makrogolu 3350  
Talku  
Dzelzs oksīdu, dzeltēno (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgs (Aclar/PVH/Al vai PVH/PE/PVDH/Al) blisters, kas satur 14 tablešu.

ADENURIC 120 mg ir pieejams 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkoto tablešu iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburga

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/447/003  
EU/1/08/447/004  
EU/1/08/447/009  
EU/1/08/447/010  
EU/1/08/447/011  
EU/1/08/447/012  
EU/1/08/447/019  
EU/1/08/447/020  
EU/1/08/447/021  
EU/1/08/447/022  
EU/1/08/447/023  
EU/1/08/447/024

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 21. aprīlis, 2008.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20. decembris, 2012.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
FR-38300 Bourgoin Jallieu  
Francija

vai

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADENURIC 80 mg apvalkotās tabletes  
Febuxostatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 80 mg febuxostata.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi (monohidrāta veidā).  
Sīkāka informācija ir sniegta lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkoto tablešu  
28 apvalkotās tabletes  
42 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI  
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA  
PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
Menarini International O. L. S. A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburga

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/447/001 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/002 84 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/005 14 apvalkoto tablešu  
EU/1/08/447/006 42 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/007 56 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/008 98 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/013 14 apvalkoto tablešu  
EU/1/08/447/014 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/015 42 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/016 56 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/017 84 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/018 98 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADENURIC 80 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

|                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>PVH/ACLAR/ALUMĪNIJA VAI PVH/PE/PVDH/ALUMĪNIJA BLISTERS</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

ADENURIC 80 mg tabletes  
Febuxostatam

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Menarini International O. L. S. A.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADENURIC 120 mg apvalkotās tabletes  
Febuxostatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 120 mg febuxostatata.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi (monohidrāta veidā).  
Sīkāka informācija ir sniegta lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkoto tablešu  
28 apvalkotās tabletes  
42 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI  
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA  
PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
Menarini International O. L. S. A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburga

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/447/003 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/004 84 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/009 14 apvalkoto tablešu  
EU/1/08/447/010 42 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/011 56 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/012 98 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/019 14 apvalkoto tablešu  
EU/1/08/447/020 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/021 42 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/022 56 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/023 84 apvalkotās tabletes  
EU/1/08/447/024 98 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADENURIC 120 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

|                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>PVH/ACLAR/ALUMĪNIJA VAI PVH/PE/PVDH/ALUMĪNIJA BLISTERS</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

ADENURIC 120 mg tabletes  
Febuxostatium

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Menarini International O. L. S. A.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **ADENURIC 80 mg apvalkotās tabletes ADENURIC 120 mg apvalkotās tabletes Febuxostatam**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiņiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir ADENURIC, un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADENURIC lietošanas
3. Kā lietot ADENURIC
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADENURIC
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir ADENURIC, un kādam nolūkam to lieto**

ADENURIC tabletes satur aktīvo vielu febuxostatu un tās lieto, lai ārstētu podagru, ko izraisa pārāk liels ķīmiska savienojuma, tā sauktās urīnskābes (urāta), daudzums ķermenī. Dažiem cilvēkiem urīnskābe uzkrājas asinīs, un tās koncentrācija var kļūt pārāk liela, lai viela paliktu šķīstoša. Ja tā notiek, locītavās, nierēs un ap tām var veidoties urīnskābes kristāli. Šie kristāli var izraisīt pēkšņas, stipras sāpes locītavās, kā arī locītavas apsārtumu, siltumu un pietūkumu (podagras lēkmi). Ja slimību neārstē, ap locītavām var izveidoties lielāki urīnskābes depozīti (nogulsņējumi). Šie depozīti var radīt locītavu un kaulu bojājumus.

ADENURIC darbojas, samazinot urīnskābes līmeni. Saglabājot zemu urīnskābes līmeni, kas ir panākams, vienu reizi dienā lietojot ADENURIC, kristāli vairs neveidojas, un ar laiku simptomi samazinās. Ja pietiekami zems urīnskābes līmenis tiek saglabāts pietiekami ilgu laiku, arī depozīti var samazināties.

ADENURIC 120 mg tabletes lieto arī, lai ārstētu un novērstu paaugstinātu urīnskābes līmeni asinīs, kas var rasties, ja Jums sāk veikt ķīmijterapiju asins vēža ārstēšanai. Veicot ķīmijterapiju, vēža šūnas tiek iznīcinātas un palielinās urīnskābes līmenis asinīs, ja vien urīnskābes veidošanās netiek novērsta.

ADENURIC ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms ADENURIC lietošanas**

**Nelietojiet ADENURIC šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret febuxostatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ADENURIC lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja, sirds slimības vai insults,
- ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība un/vai smaga alerģiska reakcija pret allopurinolu (zālēm podagras ārstēšanai),
- ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība vai patoloģiskas pārmaiņas aknu analīžu rezultātos,
- ja Jūs tiek ārstēti, lai pazeminātu Leša-Nihana sindroma (reta, iedzimta slimība, kad asinīs ir pārāk daudz urīnskābes) izraisītu augstu urīnskābes līmeni asinīs,
- ja Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi.

Pārtrauciet lietot ADENURIC, ja Jums rodas alerģiskas reakcijas pret šīm zālēm (skatīt arī 4. punktu). Alerģisku reakciju simptomi var būt šādi:

- izsitumi, arī smagas formas izsitumi (piemēram, čūlas, mezglīņi, niezoši izsitumi vai izsitumi ar ādas lobīšanos), nieze,
- roku, kāju vai sejas pietūkums,
- elpošanas traucējumi,
- drudzis ar palielinātiem limfmezgliem,
- arī smagi, dzīvībai bīstami alerģiski stāvokļi ar sirds un asinsrites apstāšanos.

Jūsu ārsts var izlemt pavisam pārtraukt ārstēšanu ar ADENURIC.

ADENURIC lietošanas gadījumā reti saņemti ziņojumi par dzīvību iespējami apdraudošiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindromu), kas sākumā parādās uz ķermeņa (rumpja) kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi, bieži ar čūlu centrā. Var būt arī čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem, kā arī konjunktīvās (sarkanas un pietūkušas acis). Izsitumi var progresēt, un āda plašos apvidos var čūloties vai lobīties.

Ja Jums ADENURIC lietošanas gadījumā attīstīties Stīvensa-Džonsona sindroms, febeksostatu nekad vairs nevarēsiet lietot. Ja Jums radušies izsitumi vai minētie ādas simptomi, nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību un pasakiet, ka lietojat šīs zāles.

Ja Jums ir podagras saasinājums (pēkšņas un stipras sāpes locītavā, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta un pietūkusi), nogaidiet, līdz podagras lēkme būs norimusi, un tikai tad sāciet lietot ADENURIC.

Dažiem cilvēkiem podagras lēkmes var uzliesmot, kad viņi sāk lietot urīnskābes līmeni kontrolējošas zāles. Tas nenotiek ar visiem, taču saasinājums ir iespējams arī tad, ja Jūs lietojat ADENURIC, un jo īpaši terapijas pirmajās nedēļās vai mēnešos. ADENURIC ir jāturpina lietot arī tad, ja Jums ir saasinājums, jo ADENURIC turpinās pazemināt urīnskābes līmeni. Laika gaitā podagras saasinājumi kļūs retāki un mazāk sāpīgi, ja lietošit ADENURIC katru dienu.

Jūsu ārsts var parakstīt citas zāles, ja uzskatīs, ka tas ir nepieciešams, lai novērstu vai arī ārstētu saasinājumu simptomus, kā sāpes un locītavu pietūkumu.

Pacientiem ar ļoti augstu urīnskābes līmeni (piemēram, tiem, kuriem veic ķīmijterapiju) ārstēšana ar urīnskābi pazeminošiem līdzekļiem var izraisīt ksantīna uzkrāšanos urīnceļos ar iespējamu akmeņu veidošanos, kaut arī tā nav tikusi novērota pacientiem, kuriem ar ADENURIC ārstēja tumora līzes sindromu.

Ārsts var Jūs lūgt izdarīt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas normāli.

## **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo drošums un efektivitāte nav pierādīta.

## **Citas zāles un ADENURIC**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu vai farmaceitu, ja lietojat zāles, kas satur kādu no turpmāk uzskaitītajām vielām, jo šīs vielas var mijiedarboties ar ADENURIC un Jūsu ārsts, iespējams, vēlēšies veikt nepieciešamos piesardzības pasākumus:

- merkaptopurīnu (lieto vēža ārstēšanai),
- azatiopurīnu (lieto, lai apspiestu imūnsistēmas reakciju),
- teofilīnu (lieto astmas ārstēšanai).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Tas, vai ADENURIC var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, nav zināms. ADENURIC nevajadzētu lietot grūtniecības laikā. Tas, vai ADENURIC izdalās mātes pienā, nav zināms. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, ADENURIC lietot nevajadzētu.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Neaizmirstiet, ka Jums var būt reibonis, miegainība, neskaidra redze un nejutīgums, vai arī tirpoņa, tāpēc, ja tā ir noticis, nevajadzētu vadīt mašīnas vai apkalpot mehānismus.

### **ADENURIC satur laktozi**

ADENURIC tabletes satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **ADENURIC satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot ADENURIC**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Parastā deva ir viena tablete dienā. Blistera mugurpusē ir atzīmētas nedēļas dienas, lai Jums būtu vieglāk pārliecināties, ka esat lietojis devu katru dienu.
- Tabletes jālieto iekšķīgi, un to var darīt ar pātiku vai bez.

#### *Podagra*

ADENURIC ir pieejams vai nu kā 80 mg tabletes, vai 120 mg tabletes. Jūsu ārsts parakstīs Jums vispiemērotākā stipruma tabletes.

Turpiniet lietot ADENURIC katru dienu arī tad, ja Jums nav podagras saasinājuma.

#### *Paaugstināta urīnskābes līmeņa profilakse un ārstēšana pacientiem, kuriem veic pretvēža ķīmijterapiju*

ADENURIC ir pieejams 120 mg tabletēs.

Sāciet lietot ADENURIC divas dienas pirms ķīmijterapijas sākšanas un turpiniet lietošanu saskaņā ar Jūsu ārsta norādījumiem. Ārstēšana parasti ir īslaicīga.

Dalījuma līnija ADENURIC 80 mg tabletei paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

### **Ja esat lietojis vairāk ADENURIC nekā noteikts**

Nejauši pārdozējot zāles, vaicājiņt ārstam, kā rīkoties, vai arī vērsieties sev tuvākajā neatliekamās palīdzības nodaļā.

### **Ja esat aizmirsis lietot ADENURIC**

Ja esat aizmirsis iedzert ADENURIC, izdariat to, tiklīdz esat atcerējies, ja vien drīzumā nav pienācis laiks iedzert nākamo devu: tādā gadījumā izlaidiet aizmirsto devu un nākamo iedzeriet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot ADENURIC**

ADENURIC neatkarīgi no Jūsu pašsajūtas drīkst pārtraukt lietot tikai, ja to ir atļāvis ārsts. Ja Jūs pārtrauksit lietot ADENURIC, urīnskābes līmenis var sākt paaugstināties un simptomi var pastiprināties, jo Jūsu locītavās, nierēs un ap tām veidosies jauni urīnskābes kristāli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņt savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties saziņieties ar savu ārstu, vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, ja Jums rodas tālāk minētās reti sastopamās blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem), jo vēlāk iespējama nopietna alerģiska reakcija:

- anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība pret zālēm (skatīt arī 2. sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”),
- iespējami dzīvībai bīstami ādas izsitumi, ko raksturo ādas un ķermeņa dobumu iekšējās virsmas čūlošanās un lobīšanās (piemēram, mutē vai uz dzimumorgāniem), sāpošas čūlas mutē un/vai dzimumorgānu apvidū vienlaikus ar drudzi, iekaisušu kaklu un nogurumu (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze), vai palielināti limfmezgli, aknu palielināšanās, hepatīts (līdz pat aknu mazspējai), balto asins šūnu skaita palielināšanās asinīs (reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem – DRESS) (skatīt 2. punktu),
- ādas izsitumi pa visu ķermeni.

**Bieži sastopamas blakusparādības** (var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiskas izmaiņas aknu analīžu rezultātos,
- caureja,
- galvassāpes,
- izsitumi (dažādu veidu izsitumi; lūdzu skatīt tālāk sadaļu „retāk” un „reti”),
- slikta dūša,
- podagras simptomu pastiprināšanās,
- lokalizēts pietūkums šķidrums aiztures dēļ (tūska),
- reibonis,
- elpas trūkums,
- nieze,
- sāpes ekstremitātē, sāpes/sūrstēšana muskuļos/locītavās,
- savārgums.

Pārējās blakusparādības, kas netika minētas iepriekš, norādītas tālāk.

**Retāk sastopamas blakusparādības** (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- ēstgribas samazināšanās, cukura līmeņa izmaiņas asinīs (diabēts), kura simptomi var būt pārmērīgas slāpes, tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs, ķermeņa masas palielināšanās,
- dzimumtieksmes zudums,
- miega traucējumi, miegainība,

- nejutīgums, tirpoņa, sajūtu zudums vai to traucējumi (hipoestēzija, hemiparēze vai parestēzija), traucēta garšas sajūta, pavājināta oža (hiposmija),
- patoloģiskas izmaiņas EKG, neregulāra vai paātrināta sirdsdarbība, sirdspukstu jušana (sirdsklauves),
- karstuma viļņi vai pietvīkums (piemēram, sejas vai kakla piesārtums), asinsspiediena paaugstināšanās, asiņošana (jeb hemorāģija; novērota tikai pacientiem, kuriem veic ķīmijterapiju asins slimības ārstēšanai),
- klepus, diskomforta sajūta vai sāpes krūšu kurvī, deguna eju un/vai rīkles iekaisums (augšējo elpceļu infekcijas), bronhīts, dziļo elpceļu infekcija,
- sausums mutē, sāpes vēderā/nepatīkamas sajūtas vai gāzes, sāpes vēdera augšdaļā, grēmas/gremošanas traucējumi, aizcietējums, biežāka vēdera izeja, vemšana, diskomforta sajūta vēderā,
- niezoši izsitumi, nātrene, ādas iekaisums, ādas izbalēšana, mazi, sarkani vai violeti plankumi uz ādas, mazi, gludi, sarkani plankumi uz ādas, gludi, sarkani ādas laukumi ar saplūstošiem mezgliņveida izsitumiem, izsitumi, apsārtušas vai plankumainas ādas laukumi, pastiprināta svīšana, svīšana naktī, matu izkrišana, ādas apsārtums (eritēma), psoriāze, ekzēma, citas ādas izmaiņas,
- muskuļu krampji, muskuļu vājums, bursīts (locītavas somiņas iekaisums) vai artrīts (locītavu iekaisums, kas parasti saistīts ar sāpēm, pietūkumu un/vai stīvumu), muguras sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu un/vai locītavu stīvums,
- asinis urīnā, nenormāla bieža urinēšana, patoloģiskas izmaiņas urīna analīžu rezultātos (paaugstināts olbaltumvielu līmenis urīnā), nieru funkciju pasliktināšanās, urīnceļu infekcija,
- sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūškurvī,
- akmeņi žultspūslī vai žultsceļos (žultsakmeņu slimība),
- tiroīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā vai šūnu vai trombocītu skaitā (patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos),
- nierakmeņi,
- erekcijas traucējumi,
- pavājināta vairogdziedzera darbība,
- neskaidra redze, redzes pārmaiņas,
- troksnis ausīs,
- iesnas,
- čūlas mutes dobumā,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums: bieži simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana,
- neatliekama urinācijas tieksme,
- sāpes,
- slikta pašsajūta,
- paaugstināts INR,
- sasitums,
- lūpu pietūkums.

**Reti sastopamas blakusparādības** (var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- muskuļa bojājums, kas atsevišķos gadījumos var būt nopietns. Var rasties muskuļu problēmas, īpaši tad, ja vienlaicīgi jūtaties slikti vai Jums ir paaugstināta temperatūra, kas var izraisīt pat patoloģisku muskuļaudu sabrukumu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums,
- smags pietūkums, kas skar dziļākos ādas slāņus, īpaši ap acīm, dzimumorgāniem, rokām, kājām vai mēli, ar iespējamu pēkšņu apgrūtinātu elpošanu,
- stiprs drudzis apvienojumā ar masalām līdzīgiem ādas izsitumiem, palielinātiem limfmezgliem, aknu palielināšanos, hepatītu (līdz pat aknu mazspējai), balto asins šūnu skaita palielināšanās asinīs (leikocitoze ar eozinofiliju vai bez tās),
- dažādu veidu izsitumi, piemēram, ar baltiem plankumiem, čūlaini (ar vai bez strutām), izsitumi ar ādas lobīšanos vai masalu veida izsitumi, plašs apsārtums, nekroze un pūšļveida ādas

- virskārtas un gļotādu atslāņošanās, kas izraisa ādas lobīšanos un iespējamu asins saindēšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
- nervozitāte,
  - slāpes,
  - ķermeņa masas samazināšanās, pastiprināta ēstgriba, nekontrolējams ēstgribas zudums (anoreksija),
  - patoloģiski mazs asins šūnu (leikocītu, eritrocītu vai trombocītu) skaits,
  - urīna daudzuma pārmaiņas vai samazināšanās nieru iekaisuma (tubulointersticiāla nefrīta) dēļ,
  - aknu iekaisums (hepatīts),
  - ādas dzelte,
  - urīnpūšļa iekaisums,
  - aknu bojājums,
  - kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (tas ir muskuļu bojājuma indikators),
  - pēkšņa kardiāla nāve,
  - mazs sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija),
  - depresija,
  - miega traucējumi,
  - garšas sajūtas zudums,
  - dedzinoša sajūta,
  - vertigo,
  - cirkulators kolapss,
  - plaušu infekcija (pneimonijs),
  - čūlas mutes dobumā, mutes dobuma iekaisums,
  - kuņģa-zarnu trakta perforācija,
  - rotatoru manžetes sindroms,
  - reimatiska polimialģija,
  - karstuma sajūta,
  - pēkšņs redzes zudums artērijas aizsprostojšanās dēļ acī.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ADENURIC**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un tablešu blistera folijas pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ADENURIC satur**

Aktīvā viela ir feboksostats.

Katra tablete satur 80 mg vai 120 mg feboksostata.

Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodolā:* laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hidratēts koloidālais silīcija dioksīds.

*Plēves apvalkā:* Opadry II dzeltenais, 85F42129, kas satur polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu 3350, talku, dzelzs oksīdu, dzeltenu (E172).

## **ADENURIC ārējais izskats un iepakojums**

ADENURIC apvalkotās tabletes ir bāli dzeltenas vai dzeltenas, kapsulas formas tabletes.

80 mg tablešu vienā pusē ir iespiests ‘80’ un otrā pusē, ir dalījuma līnija. 120 mg tablešu vienā pusē ir iespiests ‘120’.

ADENURIC 80 mg un 120 mg ir pieejams caurspīdīgā (Aclar/PVH/Al vai PVH/PE/PVDH/Al) blisterī, kas satur 14 tablešu.

ADENURIC 80 mg un 120 mg ir pieejams 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkoto tablešu iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburga

### Ražotājs

Patheon France

40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francija

vai

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13

01097 Dresden

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

### **Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI

BALTIC”

Tel: +370 52 691 947

### **България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД

тел.: +359 2 454 0950

### **Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

### **Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

### **Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 1799 7320

### **Danmark**

Pharmaprim AB

Tlf: +468355933

### **Malta**

Menarini International Operations Luxembourg

S.A.

Tel: +352 264976

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001

**Ελλάδα**

GUIDOTTI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

Laboratorios Menarini S.A.  
Tel: +34-93 462 88 00

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel : + 385 1 4821 361

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +468355933

**Italia**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

GUIDOTTI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +468355933

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH.  
Tel: +43 1 879 95 85-0

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500

**România**

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY  
Puh/Tel: +358 403 000 760

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +468355933

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.